

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Schistosomiase em doentes submetidos a transplante hepático

André Filipe da Silva Teixeira

Junho'2019



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Título da tese

André Filipe da Silva Teixeira

Orientado por:

Alexandra Isabel Neves Zagalo e Melo

Junho'2019

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu orientador de tese, Dr^a Alexandra Zagalo e Melo, por me ter ajudado a encontrar um tema enquadrado na área de parasitologia, bem como pela sua disponibilidade para as orientações e correções necessárias ao longo da construção do trabalho.

Deixo o meu agradecimento à clínica Universitária de Doenças Infeciosas e Parasitárias pela disponibilidade e apoio.

Queria também agradecer à minha família e amigos pelo apoio ao longo deste percurso.

Resumo

Existem doenças parasitárias, tal como a Schistosomiase, que adquirem importância em indivíduos com alterações do sistema imunitária, como é o caso dos doentes sob terapêutica imunossupressora devido a transplante de órgãos sólidos. Com o aumento da imigração de zonas endémicas para países desenvolvidos, aumenta a probabilidade do dador ou recetor estar infetado com *Schistosoma*. Com a realização deste trabalho foram procurados, na literatura de referência, artigos sobre doentes submetidos a transplante de órgão sólido. Analisaram-se os mesmos artigos nos quais se tenha verificado infeção ativa por *Schistosoma* durante ou após a cirurgia. Discutiram-se métodos diagnósticos, implicações para a saúde do doente e terapêutica antiparasitária e eventuais alterações da terapêutica imunossupressora.

Palavras-chave: Schistosomiase, transplante, *Schistosoma*.

O trabalho exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Abstract

There are parasitic diseases, such as Schistosomiasis, which acquire importance in individuals with immune system disorders, such as patients receiving immunosuppressive therapy due to solid organ transplantation. With increasing immigration from endemic areas to developed countries, the likelihood of the donor or the recipient being infected with *Schistosoma* increases. With the accomplishment of this work, articles on patients submitted to solid organ transplantation were searched in the reference literature. The same articles in which *Schistosoma*'s active infection occurred during or after surgery were analysed. Diagnostic methods, implications for patient health and antiparasitic therapy and possible changes in immunosuppressive therapy were discussed.

Keywords: Schistosomiasis, transplant, *Schistosoma*.

The work expresses the opinion of the author and not of the Faculty of Medicine of Lisbon.

Índice

Agradecimentos	3
Resumo.....	4
Abstract	5
Índice	6
Índice de Abreviaturas e Siglas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Metodologia	9
3. Imunidade a infecções parasíticas	10
3.1 Resposta imunitária do hospedeiro	10
3.2 Imunidade humoral.....	10
3.3 Estratégias evasivas ao sistema imunitário.....	11
3.4 Imunopatologia	11
4. Implicações do transplante de órgãos sólidos	12
5. Schistosomíase	13
5.1 Definição	13
5.2 Epidemiologia.....	13
5.3 Etiopatogénese.....	14
5.4 Manifestações clínicas.....	15
5.4.1 Sinais e sintomas comuns a infecções por todas as espécies de <i>Schistosoma</i>	15
5.4.2 Schistosomíase genitourinária (<i>S. haematobium</i>)	15
5.4.3 Schistosomíase genital (<i>S. haematobium</i> , <i>S. mansoni</i>)	15
5.4.4 Schistosomíase gastro-intestinal (<i>S. mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. intercalatum</i> e <i>S. mekongi</i>).....	16
5.5 Diagnóstico diferencial	16
5.6 Diagnóstico.....	16
5.7 Tratamento e monitorização terapêutica	17
6. Artigos	18
7. Discussão e Conclusão.....	23
8. Referências bibliográficas	25
9. Anexos.....	27

Índice de Abreviaturas e Siglas

CAA – Antígeno Anódico Circulante

CCA – Antígeno Catódico Circulante

CMH – Complexo Maior de Histocompatibilidade

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

HHV-8 – Herpesvirus Humano 8

Ig – Imunoglobulina

IL – Interleucina

SCIP1 – Schistosome C Inhibitory Protein 1

Th – Linfócitos T Helper

VHC – Vírus da Hepatite C

1. Introdução

Existem doenças parasitárias com gravidade variável, subdiagnosticadas e com distribuição geográfica específica. Estas doenças, nas quais se inclui Schistosomíase, adquirem importância em indivíduos que possuam alterações a nível do sistema imunitário. Tal pode ocorrer em crianças, pela imaturidade do sistema imune, em grávidas, pela variação imunológica decorrente da gravidez, em doentes com imunodeficiências congénitas ou adquiridas ou em doentes sob terapêutica imunossupressora, como nos casos de doentes submetidos a transplante de órgão.

Recentemente houve um aumento de imigrantes provenientes de África Subsariana para os países Europeus. As análises e exames realizados por esses imigrantes à entrada para os países Europeus frequentemente não incluem avaliação em relação a doenças parasíticas. Beltrame et al.^[1], em artigo realizado em Itália e publicado em 2017, apresenta estudos em imigrantes referenciados por rotina para estudo de infeções parasitárias. Num total de 373 indivíduos testados os resultados demonstraram que 128 (34.3%) indivíduos tinham pelo menos um teste positivo, ou seja, estavam infetados por *Schistosoma*. Theuring et al.^[2], em artigo publicado em 2016, tem como amostra 1248 crianças imigrantes na Alemanha, das quais 194 provenientes de África Subsariana. No grupo das 194 crianças, 48 (24.7%) estavam infetadas por *Schistosoma*. Ambos os artigos indicam uma prevalência de infeção por *Schistosoma* relativamente elevada em imigrantes. Estes dados poderão ter importantes implicações para o futuro, uma vez que estes imigrantes poderão querer doar ou necessitar de receber um transplante de órgão sólido.

Pretende-se, com este trabalho, analisar artigos que descrevam doentes submetidos a transplante de órgão sólido nos quais se verifique a infeção por *Schistosoma*. Nestes artigos procuramos esclarecer a origem da infeção pós-transplante, as implicações para a saúde do doente e as alterações terapêuticas utilizada no tratamento da infeção.

2. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa de artigos, entre Novembro de 2018 e Abril de 2019, nos seguintes locais:

- UpToDate, utilizando as palavras chaves “Schistosomiasis” e “*Schistosoma*”;
- Medscape, PubMed, The London School of Hygiene and Tropical Medicine, com as palavras chave “Schistosomiasis”, “*Schistosoma*”, “transplantation”.

Apenas foram utilizados artigos escritos em língua inglesa. Todos os artigos entre 2000 e 2019 foram compilados, e os considerados relevantes, face ao objetivo do trabalho, foram revistos.

A pesquisa inicial foi complementada com artigos adicionais identificados através da revisão das referências bibliográficas das publicações selecionadas e webografia de instituições de renome como a World Health Organization e Center for Disease Control and Prevention.

3. Imunidade a infeções parasíticas

Os parasitas, como qualquer outro agente infeccioso, desencadeiam respostas imunitárias no hospedeiro. No entanto, para o sucesso da infeção e sobrevivência do parasita e hospedeiro, essa resposta não pode ser nem exagerada nem insuficiente pois ambos os extremos levarão à morte do hospedeiro e, conseqüentemente, à incapacidade de manutenção do ciclo de vida. [3]

3.1 Resposta imunitária do hospedeiro

Em geral, a resposta imunitária a infeções parasitárias é mediada através da imunidade humoral no caso de parasitas extracelulares (*Schistosoma*; *Strongyloides*) e da imunidade celular no caso de parasitas intracelulares (*Leishmania*). Em algumas infeções parasitárias crónicas o hospedeiro pode ser resistente à infeção por novos organismos da mesma espécie (imunidade concomitante), uma característica encontrada no *Schistosoma*. [3]

3.2 Imunidade humoral

Na presença de anticorpos específicos, em concentrações e com afinidade adequadas, é possível obter uma resposta imunitária face aos antígenos dos parasitas que se encontrem no meio extracelular. Duas das características da resposta imunitária a infeções por helmintas são a presença de eosinofilia e as concentrações elevadas de anticorpos IgE. A concentração de IgE pode aumentar 100 vezes face à concentração normal. A interleucina-13 (IL-13), na pele, juntamente com a interleucina-4 (IL-4) funcionam como um factor que permite aos linfócitos B alterarem a produção de anticorpos para IgE, sendo fundamental na proteção contra *Schistosoma*. Quando sujeitos a antígenos específicos, os mastócitos com recetores IgE à superfície vão libertar altas concentrações de anticorpos protetores (não só IgE mas também outras classes de Imunoglobulinas) e quimiocinas responsáveis por atrair eosinófilos. A resposta do sistema imunitário é facilitada pela ligação das IgE ao *Schistosoma*. A resposta citotóxica contra o *Schistosoma* é mediada por eosinófilos, monócitos, macrófagos e plaquetas. Relativamente aos eosinófilos, ocorre a exocitose de vesículas contendo proteínas catiónicas e peroxidase. [3]

3.3 Estratégias evasivas ao sistema imunitário

O parasita possui várias estratégias para sobreviver à resposta imunitária. Uma delas é a resistência a mecanismos efetores, utilizada por *S. mansoni* que tem na sua superfície a proteína SCIP1 (Schistosome C inhibitory protein 1), a qual se liga à proteína C9 do complemento, impedindo a polimerização e, desta forma, impedindo a formação do complexo de ataque. É também possível evitar o reconhecimento de antígenos pelo hospedeiro, estratégia empregue pela forma adulta do *Schistosoma*. Este consegue cobrir a sua superfície com proteínas de superfície de células do hospedeiro, nomeadamente as glicoproteínas dos eritrócitos, as proteínas do complexo maior de histocompatibilidade (CMH) e IgG, de modo a iludir o reconhecimento pelo sistema imune. [3, 4]

3.4 Imunopatologia

A resposta do sistema imune face a antígenos origina frequentemente lesões nos tecidos nos quais os parasitas se encontram. No caso do *Schistosoma*, a formação de granulomas mediada pela IL-4 na periferia dos ovos causa lesões hepáticas. Um dos antígenos do ovo induz a produção de IL-10 em linfócitos B, contribuindo para a dominância de células Th2. Esta reação de hipersensibilidade ajuda os ovos a migrar dos capilares intestinais para o lúmen do intestino de modo a continuar o seu ciclo de vida. [3]

4. Implicações do transplante de órgãos sólidos

O transplante de órgãos sólidos implica a introdução de um órgão estranho no corpo do recetor. Para prevenir uma resposta imunitária contra o órgão transplantado, ou seja, rejeição imunológica, é necessário realizar terapêutica imunossupressora. Esta terapêutica visa impedir a proliferação de linfócitos. Assim, há um bloqueio da replicação dos linfócitos que reconhecem os antigénios do órgão transplantado como estranhos. No entanto outros linfócitos são também afetados, ficando o recetor suscetível a infeções (Anexo 1). [5]

5. Schistosomiase

5.1 Definição

Schistosomiase refere-se à doença humana resultante da infeção por qualquer parasita sanguíneo pertencente à espécie *Schistosoma*. São conhecidas 16 espécies de *Schistosoma*, sendo que cinco destas são responsáveis pela maioria das infeções humanas (*Schistosoma haematobium*, *S. intercalatum*, *S. mansoni*, *S. japonicum* e *S. mekongi*). [6]

5.2 Epidemiologia

A nível mundial estima-se que 220 milhões de pessoas estão infetadas por uma ou mais espécies de *Schistosoma* e que 700 milhões de pessoas se encontram em risco. O continente com o maior número de casos é África (91%), sendo a Schistosomiase endémica em 45 países. [6,7,8]

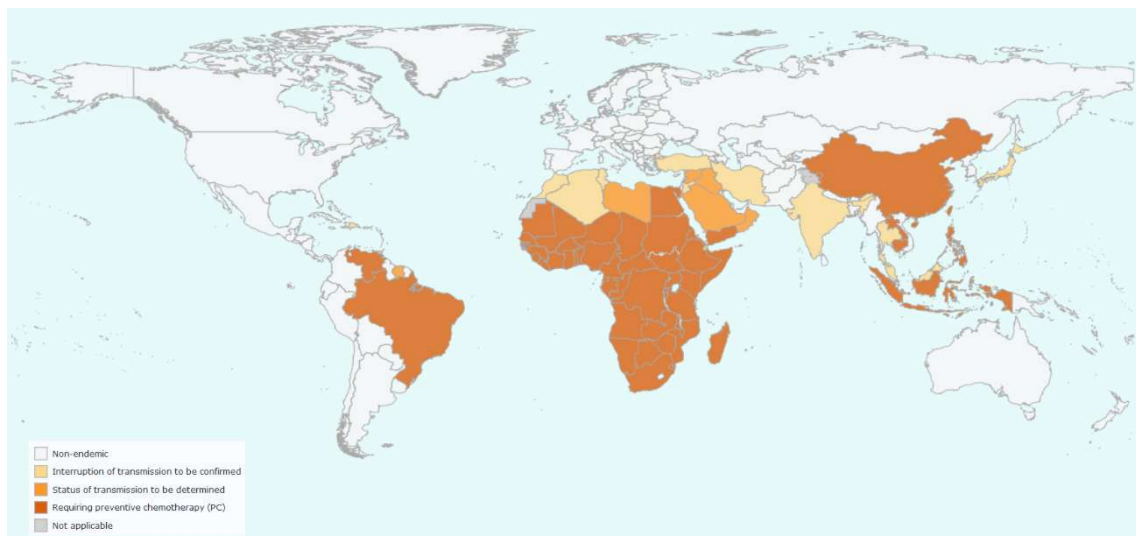


Figura 1 - Distribuição epidemiológica de *Schistosoma* a nível mundial em 2017. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data 2017. Online. Acedido a 26 de Abril de 2019, disponível em http://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sch/sch.html

A prevalência da infeção por *Schistosoma* varia de acordo com a idade, em áreas endémicas. Durante a infância a prevalência aumenta com a idade condicionada pela exposição contínua a águas onde o parasita se encontra. Em adultos a prevalência da infeção tende a diminuir, resultado de processos multifatoriais, tais como a aquisição de imunidade adquirida, diminuição da exposição a águas infestadas ou o decréscimo da sensibilidade dos testes utilizados para detetar ovos. [6]

5.3 Etiopatogénese

Ciclo de Vida

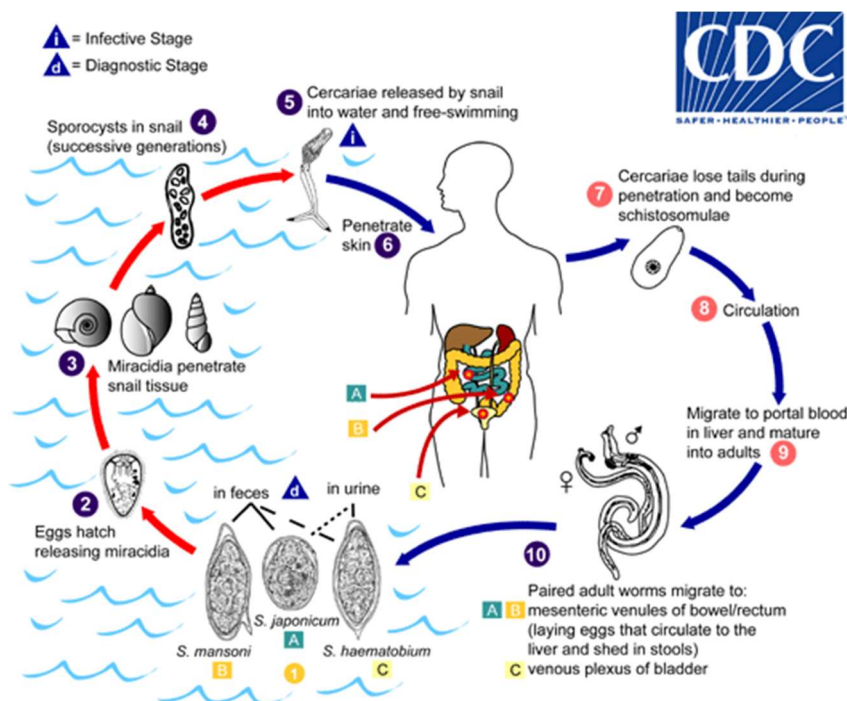


Figura 2 - Ciclo de vida do *Schistosoma*. Center for Disease Control and Prevention. *Parasites – Schistosomiasis Biology*. Online. Acedido a 26 de Abril de 2019, disponível em <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>

Na forma adulta vivem em pares, em locais anatómicos diferentes dependendo da espécie: *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. intercalatum* nas veias mesentéricas e *S. haematobium* nas veias vesicais. A longevidade do *Schistosoma* em humanos é estimada em três a cinco anos. [6, 10]

Os ovos são excretados para as fezes ou urina e, em condições favoráveis, eclodem, libertando miracídeos. Estes movimentam-se, penetrando nos tecidos moles do caracol (hospedeiro intermediário). Os miracídeos originam esporocistos que se dividem através de mitoses e, após maturação, produzem cercarias. Após a libertação de cercarias do caracol, estas nadam, penetrando na pele de hospedeiros humanos. A cercaria perde a sua cauda, passando a denominar-se de schistosolum. O schistosolum migra para a corrente sanguínea, com destino aos vasos hepáticos pertencentes ao sistema porta, transformando-se na sua forma adulta. Ocorre posteriormente o emparelhamento entre fêmea e macho, ocorrendo a migração para o local onde vão depositar os ovos. As fêmeas produzem ovos durante toda a sua vida. [6,9, 10]

5.4 Manifestações clínicas

É frequente a apresentação de sintomas inespecíficos em doentes com Schistosomiase, devido à inflamação dos tecidos resultante da deposição de ovos. [6]

5.4.1 Sinais e sintomas comuns a infeções por todas as espécies de *Schistosoma*

Após a exposição ao *Schistosoma* pode ocorrer dermatite cercarial, sendo o prurido o principal sintoma, com duração de dois a três dias, por vezes associado a eritema ou erupção papular. Pode também surgir Schistosomiase aguda (Síndrome de Katayama) 14 a 84 dias após a exposição. Os sintomas são inespecíficos tais como febre noturna, tosse não produtiva (com infiltrados pulmonares encontrados em radiografia torácica), mialgias, eosinofilia, cefaleias e dor abdominal. Na sequência da perda constante de pequenas quantidades de sangue a nível entérico poderá constatar-se anemia. Existe ainda uma possível relação entre a inflamação do fígado com a anemia, através da maior libertação de hepcidina e consequente redução da biodisponibilidade de ferro sérico. A anemia associada à má nutrição existente em países endémicos origina diminuição do desempenho físico, atraso no crescimento e, por vezes, atraso cognitivo. [6, 10]

5.4.2 Schistosomiase genitourinária (*S. haematobium*)

Relativamente à infeção por *S. haematobium* o sintoma mais comum é a hematúria. Associado a esta pode constatar-se proteinúria na avaliação da urina. Outros sintomas poderão preceder ou estar associados, como disúria, polaquiúria, desconforto ou dor supra-púbica. Em alguns casos poderá ocorrer urgência miccional, incontinência e raramente fistulas peritoneais. Caso a infeção persista, em estádios mais avançados pode ocorrer patologia urológica obstrutiva, hidronefrose ou insuficiência renal. [6,10]

5.4.3 Schistosomiase genital (*S. haematobium*, *S. mansoni*)

A deposição de ovos no trato genital feminino origina inflamação local, culminando em lesões facilmente identificáveis no exame ginecológico. Nos homens pode verificar-se hematospermia, orquite, prostatite, dispareunia e oligospermia. Após terapêutica anti-*Schistosoma* os sintomas tendem a cessar. [6]

5.4.4 Schistosomiose gastro-intestinal (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* e *S. mekongi*)

A Schistosomiose intestinal pode manifestar-se como diarreia crónica ou intermitente, com sangue nas fezes, desconforto abdominal ou cólicas. Raramente pode ocorrer disenteria. É frequente a existência de outros sintomas associados tal como febre, astenia, anorexia e perda ponderal. Na presença de Schistosomiose hepatoesplénica poderá ocorrer desconforto abdominal superior, dor abdominal no hipocôndrio esquerdo ou distensão abdominal. A progressão da doença pode originar hipertensão portal, hepatomegalia e por vezes também esplenomegalia. Pode existir ascite, mas os estigmas clássicos de doença hepatocelular não estão presentes quando não existe outra patologia hepática. [6, 10]

5.5 Diagnóstico diferencial

A infeção por *Schistosoma* tem diversa sintomatologia inespecífica. Schistosomiose aguda (Síndrome de Katayama) tem como principais diagnósticos diferenciais febre tifoide, brucelose, malária, leptospirose, dengue, zika ou chikungunya. A febre e eosinofilia estão presentes em outras infeções parasíticas como na triquinose ou eosinofilia tropical. Os sintomas genitourinários com origem na infeção por *S. haematobium* devem de ser distinguidos de outros possíveis diagnósticos como neoplasia, infeções do trato urinário ou litíase renal. Os sintomas abdominais frequentemente descritos na infeção por *S. mansoni* podem sugerir outros diagnósticos como úlcera péptica, litíase biliar ou outra patologia biliar ou pancreatite. Relativamente à patologia abdominal baixa devem-se considerar as doenças inflamatórias intestinais. Na avaliação da hepatoesplenomegalia deverá de se ponderar outras causas, tais como doença hepática de etiologia alcoólica, infecciosa, tóxica ou colestática e neoplasia hepática. [6, 11, 12]

5.6 Diagnóstico

Os principais exames utilizados para estabelecer o diagnóstico são a visualização de ovos ou a utilização de técnicas sero-imunológicas de deteção de anticorpos ou antígenos. Relativamente ao primeiro método, os ovos poderão ser encontrados nas fezes

ou urina ou em biópsias intestinais, hepáticas ou da bexiga. Existem várias técnicas de diagnóstico sero-imunológico, como por exemplo a técnica de ELISA. Estas técnicas necessitam de equipamento específico, utilizado por técnicos treinados, sendo a sua realização de custo elevado. A principal desvantagem da detecção de anticorpos anti-*Schistosoma* é não dar indicação se a infecção está ativa ou a duração da infecção. A detecção de antígenos no sangue avalia a presença do antígeno anódico circulante (CAA) e do antígeno catódico circulante (CCA), indicando infecção ativa por *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum* e *S. intercalatum*, com elevada especificidade e sensibilidade. [6, 12]

5.7 Tratamento e monitorização terapêutica

O objetivo primário do tratamento é curar o doente através da erradicação da infecção. A cura leva à cessação da deposição de ovos o que previne mais lesões. Existe também uma interrupção do ciclo de vida do parasita, o que à escala de uma comunidade pode levar à diminuição de infeções ou reinfeções futuras. A terapêutica de escolha é praziquantel, podendo ser utilizado no combate a todas as espécies de *Schistosoma*. A dose recomendada é de 40 mg/kg para infeções por *S. haematobium*, *S. mansoni* e *S. intercalatum*, numa toma única. Para as infeções por *S. japonicum* e *S. mekongi* é recomendada uma dose de 60 mg/kg, dividido por duas tomas. Tem uma alta taxa de cura (80%) e é um fármaco que pode ser administrado durante a gravidez com segurança. A segunda linha terapêutica corresponde à oxamniquina, utilizada apenas no tratamento de infeções agudas ou crónicas por *S. mansoni*. A dose utilizada varia de acordo com a área geográfica, de 15 mg/kg a 60 mg/kg, de uma a três tomas dependendo da dose. Carece de estudos durante a gravidez pelo que não deve de ser utilizada neste período. [6, 13]

6. Artigos

Carrai et al.^[14], em artigo “Post-transplant liver graft schistosomiasis in a migrant from Sub-Saharan Africa, Italy 2017” publicado em 2018, apresenta um caso de um homem de 20 anos, emigrante da Líbia, admitido em Itália, que é sujeito a transplante hepático devido a cirrose por hepatite B. O dador é natural de Itália e não possui qualquer histórico de viagens para zonas endémicas com *Schistosoma*. Após o transplante o doente iniciou terapêutica imunossupressora quadrupla com basiliximab, tacrolimus, micofenolato de mofetil e esteroides. O doente, seis meses após o transplante realizou biópsia hepática devido a aumento de transaminases nos quatro meses anteriores, cujo exame histológico demonstrou ovos correspondentes a *S. haematobium*. Realizaram-se testes que confirmaram a presença de CCA na urina e a pesquisa de ovos nas fezes e na urina foi negativa. A avaliação retrospectiva do fígado cirrótico retirado não demonstrou infecção por *Schistosoma*. Foi administrada terapêutica com praziquantel oito meses após o transplante, havendo uma normalização das transaminases após duas semanas. Reavaliação posterior excluiu a presença de CCA na urina.

Hoare et al.^[15], em artigo “Hepatic and Intestinal Schistosomiasis After Orthotopic Liver Transplant” publicado em 2005, relata dois casos de imigrantes de zonas endémicas, ambos residentes no Reino Unido há vários anos, sujeitos a transplante hepático, um por cirrose alcoólica e outro por cirrose por hepatite C e achados imagiológicos de lesão de 4cm. No primeiro caso o fígado removido não apresentava achados compatíveis com infecção por *Schistosoma*. A terapêutica imunossupressora realizada foi com tacrolimus, azatioprina e prednisolona. Após seis semanas o doente apresentou dor abdominal alta e vômitos e, em biópsia endoscópica gástrica foram observados ovos de *Schistosoma*. As serologias para Schistosomíase estavam positivas, sendo que pré-transplante estavam apenas fracamente positivas. O doente visitou o Sudão seis meses antes do transplante hepático, negando contacto com água de rio ou lago. O tratamento passou por uma dose única de 40mg/kg de praziquantel, com melhoria sintomática e sem recorrência após 18 meses. No segundo caso o fígado removido apresentava ovos de *Schistosoma* pelo que o doente realizou uma única toma de praziquantel 40mg/kg. A terapêutica imunossupressora foi idêntica à do primeiro caso. Em biópsia realizada após um ano de seguimento constatou-se fibrose portal moderada, pelo que a terapêutica imunossupressora foi alterada para rapamicina. Dois meses depois foi confirmada rejeição celular aguda através de nova biópsia, com resolução com o

aumento dos corticoides. Um mês depois, por febre, náuseas e icterícia foi realizada uma nova biópsia que revelou ovos compatíveis com *Schistosoma* e infiltrado hepático eosinofílico, estando a serologias fracamente positivas. O doente visitou o Egito duas vezes após o transplante, tendo contato com água de piscina e do mar. Foi tratado com praziquantel na mesma dose, com melhoria sintomática e sem se verificar recorrência da infecção nas consultas de seguimento durante os posteriores 12 meses. Os autores admitem a possibilidade da terapêutica ter sido refratária e, juntamente com a imunossupressão, ocorrer a reativação da infecção por *Schistosoma*, embora a reinfeção também seja possível no segundo caso.

El Moghazy et al.^[16], em artigo “Long-Term Outcome After Liver Transplantation for Hepatic Schistosomiasis: A Single-Center Experience Over 15 Years” publicado em 2014, tem como amostra 14 doentes transplantados devido a Schistosomiose hepática crônica. Na suspeita de infecção por *Schistosoma* ativa procederam à observação de ovos nas fezes e, caso o resultado fosse negativo, realizaram ainda biópsias retais. Doentes com infecção ativa foram tratados com uma única dose de 15mg/kg de praziquantel. O exame histológico dos fígados removidos permitiu identificar ovos de *Schistosoma* rodeados por tecido fibrótico. O protocolo de terapêutica imunossupressora utilizada foi prednisolona, inicialmente em altas doses e posteriormente com redução gradual durante os primeiros três meses, tacrolimus, em que também se vai reduzindo a dose durante o primeiro ano e micofenolato de mofetil durante o primeiro ano. Houve apenas uma rejeição aguda de órgão resolvida através da otimização da terapêutica com tacrolimus. Um ano após o transplante realizaram serologias e, na presença de um resultado positivo, realizou-se nova toma de praziquantel na mesma dose. Relativamente aos dadores, os dadores vivos foram avaliados através de serologias, realizando-se biópsia hepática nos dadores mortos. Três doentes faleceram no primeiro ano e houve em média um seguimento de $4,9 \pm 3,8$ anos após o transplante. Todos os doentes realizaram pelo menos uma biópsia durante o seguimento pós-cirúrgico e não se verificou infecção do enxerto hepático. Os autores concluem que não ocorreu reativação da infecção por *Schistosoma*.

Vincenzi et al.^[17], em artigo “*Schistosoma mansoni* Infection in the Liver Graft: The Impact on Donor and Recipient Outcomes After Transplantation” publicado em 2011, apresenta seis casos pediátricos, com idade entre dez e 28 meses, que foram submetidos a transplante hepático no Brasil. O diagnóstico que motivou o transplante foi atresia dos canais biliares em quatro casos, hepatoblastoma em um caso e quisto no canal

biliar com posterior cirrose biliar no último caso. Relativamente aos enxertos hepáticos, cinco provinham de dadores vivos. Os dadores vivos residiam em áreas endêmicas e foram rastreados quanto a infeções parasíticas antes da cirurgia através da coprocultura e visualização de ovos, sendo que em nenhum dos casos se observaram ovos. As serologias realizadas não incluíam o *Schistosoma* e não se realizou a pesquisa de ovos na urina. Os achados ecográficos encontravam-se normais e não se realizaram biópsias pré-transplante. Relativamente aos doentes, os fígados retirados foram avaliados histologicamente e não se encontravam infetados. Em dois casos o diagnóstico de Schistosomiase foi feito através de exame extemporâneo do fígado do dador durante a cirurgia, sendo que nos restantes quatro não existiram amostras. Em dois casos o diagnóstico foi feito através da biópsia realizada um mês após o transplante do enxerto. Num caso o diagnóstico foi realizado através de biópsia após a reperfusão do enxerto. No último caso, devido à falência do enxerto, houve a necessidade de realizar novo transplante três dias depois. O enxerto retirado foi analisado e os achados permitiram o diagnóstico de Schistosomiase. Em nenhum dos casos se realizou tratamento com praziquantel nos recetores. Nos cinco casos que permaneceram em seguimento, a média de tempo de seguimento foi 23 meses (entre 14 e 56 meses). Dois doentes faleceram, um por Sarcoma de Kaposi e um por linfoma, sendo que os restantes três não apresentaram complicações. Não é referida qual a terapêutica imunossupressora realizada nem se houveram alterações a esta durante o seguimento. Os autores indicam a possibilidade da infeção por *Schistosoma* ter contribuído para a falência do enxerto no último caso e que o desenvolvimento das neoplasias está provavelmente relacionado com a terapêutica imunossupressora (Anexo 2).

Pannegeon et al.^[18], em artigo “*Schistosoma Mansoni* Infection and Liver Graft” publicado em 2005, relata o caso de um doente de 23 anos submetido a transplante hepático devido a cirrose após hepatite B. Os testes de função hepática e a ecografia realizados ao dador não apresentavam alterações. No final da cirurgia foi realizada uma biópsia do enxerto que, após exame histológico, demonstrou granulomas que rodeavam ovos de *S. mansoni*. Foi feito tratamento com praziquantel com evolução favorável. Os autores não referem a terapêutica imunossupressora utilizada mas, no dia 21 após a cirurgia, ocorreu uma rejeição aguda de órgão que foi resolvida através do reajuste da dose de tacrolimus. No seguimento, seis meses pós-cirurgia o doente apresentou infeção

por Herpesvirus humano 8 (HHV-8) e foram realizadas novas biópsias que não revelaram ovos de *Schistosoma* ou fibrose hepática.

Pungpapong et al.^[19], em artigo “Clinicopathologic Findings and Outcomes of Liver Transplantation Using Grafts From Donors With Unrecognized and Unusual Diseases” publicado em 2006, descreve três casos de doentes residentes na Flórida submetidos a transplante hepático devido a hepatite C. O rastreio realizado aos dadores, residentes em Porto Rico, não apresentou alterações e não existia qualquer história de doença hepática prévia conhecida. Durante a cirurgia a avaliação dos enxertos apresentou granulomas com ovos de *Schistosoma*. Os fígados retirados não apresentavam alterações compatíveis com infecção por *Schistosoma*. Foram realizadas análises a amostras de sangue pré-transplante dos dadores cujas serologias foram positivas para IgG contra *Schistosoma*. O mesmo foi feito para os recetores que apresentaram serologias negativas. Os doentes foram tratados com praziquantel, com boa evolução. Não é referida qual a terapêutica imunossupressora realizada ou se houve alterações a esta posteriormente. O seguimento realizado foi de 20, 35 e 100 semanas, sendo que as últimas biópsias realizadas em todos os doentes não apresentaram evidência de infecção por *Schistosoma*. Os autores referem que a Schistosomiase parece não afetar a evolução clínica dos doentes quando tratados apropriadamente com praziquantel (Anexo 3).

Tabela 1- Resumo dos casos expostos nos artigos

Referência	Nº de casos	Motivo do transplante	Timing Diagnóstico	Seguimento	Tratamento antiparasitário	Alteração de terapêutica imunossupressora
Carrai et al. ^[14]	1	Cirrose pós hepatite B	6 meses	8 meses	Sim	Não
Hoare et al. ^[15]	2	Cirrose e Cirrose + lesão hepática	6 semanas; 1 ano e 3 meses	19 meses; 27 meses	Sim	Não; Sim
El Moghazy et al. ^[16]	14	Schistosomíase hepática crônica	Não aplicável	4,9 ± 3,8 anos	Não	Sim em apenas 1 caso
Vincenzi et al. ^[17]	6	Atresia das vias biliares, hepatoblastoma e cirrose	≤ 1 mês	Média de 23 meses [14;56]	Não	Desconhecido
Pannegeon et al. ^[18]	1	Cirrose por hepatite B	< 24 horas	6 meses	Sim	Sim
Pungpapong et al. ^[19]	3	Hepatite por VHC	< 24 horas	Média de 52 semanas [20;100]	Sim	Desconhecido

7. Discussão e Conclusão

O aumento da migração com destino a países desenvolvidos nos últimos anos origina a possibilidade de existirem indivíduos infetados com parasitas não endêmicos na nova área de residência. Esses indivíduos poderão ser futuros doadores ou recetores de órgãos. Face ao aumento de cirurgias para transplante de órgãos sólidos, torna-se relevante realizar uma avaliação que inclua parasitas, nomeadamente o *Schistosoma*, quando quer o dador quer o recetor possuam historial de viagem a zonas endémicas.

Este artigo de revisão aborda vários casos de doentes submetidos a transplante hepático. Existem três casos em que se poderá considerar a reativação da infeção por *Schistosoma*. [14, 15] No entanto, num deles ocorreu contato do doente com águas infestadas. Não é por isso possível concluir acerca da origem da infeção neste caso, ou seja, se existiu reinfeção do doente ou reativação da infeção devido ao tratamento com praziquantel ter sido refratário. [15] Estão descritos 14 casos de doentes transplantados devido a Schistosomiose hepática crónica onde não se verificou reativação da infeção no seguimento pós-cirúrgico. [16] Verificaram-se ainda dez casos onde o enxerto utilizado no transplante se encontrava infetado. [17, 18, 19] Face aos doentes em que se diagnosticou infeção por *Schistosoma* ativa, apenas em sete de 27 casos realizou-se terapêutica com praziquantel. Tal poderá ser justificado pela provável ausência de parasitas adultos no enxerto hepático, não havendo qualquer efeito do praziquantel a nível dos ovos. A alteração da terapêutica imunossupressora baseou-se apenas na necessidade de ajustes da mesma decorrente de rejeições do transplante, não havendo uma relação estabelecida com a infeção por *Schistosoma*.

A infeção por *Schistosoma* nos casos expostos nos artigos permite concluir que a sua origem é diversa. Pode existir reativação da infeção no recetor do transplante, embora tal aparente ser raro. Pode também ocorrer uma reinfeção por exposição a águas em zonas endémicas ou pode haver aquisição da infeção através do enxerto, caso este esteja infetado antes da realização da cirurgia e não haja tratamento do doador.

Em geral, a infeção por *Schistosoma* não parece colocar em risco a saúde dos doentes transplantados, sendo apenas necessário o tratamento desta em alguns dos casos, conforme a origem da infeção.

A terapêutica imunossupressora não necessitou de ser alterada face à infeção por *Schistoma*, realizando-se o tratamento com praziquantel nos casos em que ocorreu reativação da infeção ou reinfeção do doente.

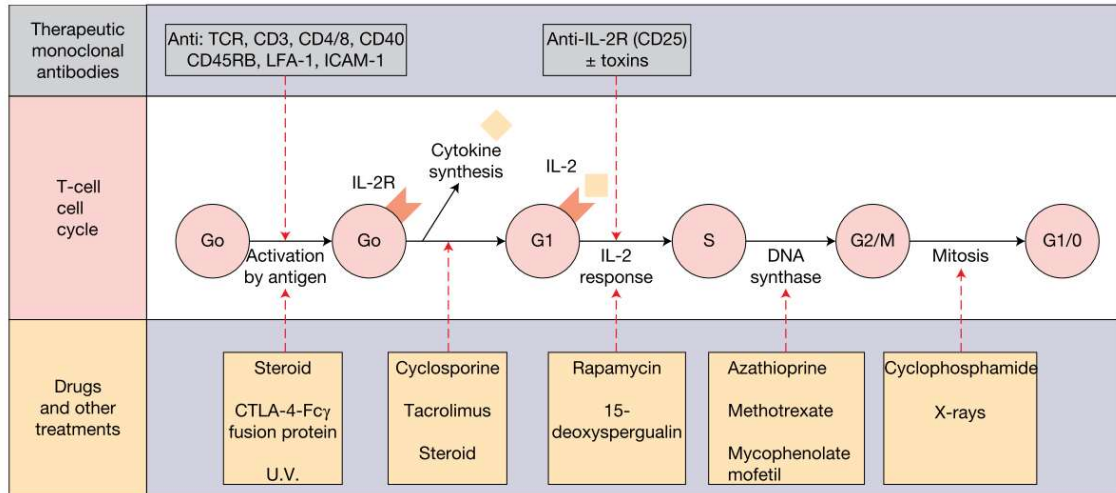
Atendendo aos transplantes de órgãos sólidos existem recomendações para auxiliar a conduta do médico. A investigação pré-operatória do dador, quando este vive numa zona endémica, é feita através de exames às fezes e urina e serologias. Caso se verifique infeção por *Schistosoma*, é aconselhável o tratamento desta antes de proceder à cirurgia. A infeção poderá ser detetada em exames ao enxerto durante a cirurgia. No pós-operatório o recetor deverá realizar um exame parasitológico das fezes e/ou urina ou serologias. Apenas deverá realizar tratamento se os exames demonstrarem infeção ativa. Relativamente ao recetor, caso este pertença a uma zona endémica, deverá ser avaliado quanto à possibilidade de estar infetado através do estudo parasitológico das fezes e/ou urina. Se existir infeção por *Schistosoma*, é recomendado o tratamento desta antes da cirurgia. Finalmente, em recetores não infetados que viagem para zonas endémicas é aconselhado evitar o contato com reservatórios de água doce. [20]

8. Referências bibliográficas

- [1] Beltrame A, Buonfrate D, Gobbi F et al. The hidden epidemic of schistosomiasis in recent African immigrants and asylum seekers to Italy. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(8):733-735.
- [2] Theuring S, Friedrich-Jänicke B, Pörtner K et al. Screening for infectious diseases among unaccompanied minor refugees in Berlin, 2014–2015. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(7):707-710.
- [3] Delves P, Martin S, Burton D,; Roitt I (2017). *Roitt's Essential Immunology: Thirteenth Edition*. Chapter 11, 344-350.
- [4] Colley D, Bustinduy A, Secor W, King C. 2014. Human schistosomiasis.
- [5] Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I (2017). *Roitt's Essential Immunology: Thirteenth Edition*. Chapter 15, 445-447.
- [6] Farrar J, Hotez P, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White N. (2013). *Manson's Tropical Diseases: Twenty-Third Edition*. Chapter 52, 698-725
- [7] World Health Organization. Preventive Chemotherapy Databank 2017. Acedido a 12 de Março de 2019, disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/sch/en/
- [8] World Health Organization. Schistosomiasis Disease. Acedido a 12 de março de 2019, disponível em: <https://www.who.int/schistosomiasis/disease/en/>
- [9] Center for Disease Control and Prevention. Parasites – Schistosomiasis Biology. Online. Acedido a 26 de Abril de 2019, disponível em <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>
- [10] Soentjens P, Clerinx J. Schistosomiasis: Epidemiology and clinical manifestations. UpToDate. Acedido a 17 de Dezembro de 2018, disponível em <https://www.uptodate.com>
- [11] Ahmed S. Schistosomiasis (Bilharzia). Medscape. Acedido a 19 de maio de 2019, disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/228392-overview>

- [12] Soentjens P, Clerinx J. Schistosomiasis: Diagnosis. UpToDate. Acedido a 17 de Dezembro de 2018, disponível em <https://www.uptodate.com>
- [13] Soentjens P, Clerinx J. Schistosomiasis: Treatment and prevention. UpToDate. Acedido a 17 de Dezembro de 2018, disponível em <https://www.uptodate.com>
- [14] Carrai P, Zammarchi L, Pollina L et al. Post-transplant liver graft schistosomiasis in a migrant from Sub-Saharan Africa. *Transplant Infectious Disease*. 2018;20(5):e12950.
- [15] Hoare M, Gelson W, Davies S, Curran M, Alexander G. Hepatic and intestinal schistosomiasis after orthotopic liver transplant. *Liver Transplantation*. 2005;11(12):1603-1607.
- [16] El Moghazy W, Kashkoush S, O'hali W, Abdallah K. Long-term outcome after liver transplantation for hepatic schistosomiasis: A single-center experience over 15 years. *Liver Transplantation*. 2014;21(1):96-100.
- [17] Vincenzi R, Neto J, Fonseca E et al. Schistosoma mansoni infection in the liver graft: The impact on donor and recipient outcomes after transplantation. *Liver Transplantation*. 2011;17(11):1299-1303.
- [18] Pannegeon V, Masini J, Paye F, Chazouillères O, Girard P. Schistosoma Mansonii Infection and Liver Graft. *Transplantation*. 2005;80(2):287.
- [19] Pungpapong S, Krishna M, Abraham S, Keaveny A, Dickson R, Nakhleh R. Clinicopathologic findings and outcomes of liver transplantation using grafts from donors with unrecognized and unusual diseases. *Liver Transplantation*. 2006;12(2):310-315.
- [20] Clemente W, Pierrotti L, Abdala E et al. Recommendations for Management of Endemic Diseases and Travel Medicine in Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*. 2018;102(2):193-208.

9. Anexos



Anexo 1 - *Alvos da terapêutica imunossupressora em Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I (2017). Roitt's Essential Immunology: Thirteenth Edition. Chapter 15, p.445.*

Sex/Age (Months)	Recipient Diagnosis	Type of Transplant	Schistosomiasis Diagnosis (Histology)	Follow-Up (Months)	Outcome
Female/10	Choledochal cyst and secondary biliary cirrhosis	LDLT (left lateral segmentectomy)	Perioperative donor biopsy	56	Alive and stable
Male/19	Biliary atresia	LDLT (left lateral segmentectomy)	Postoperative recipient liver biopsy	14	Human herpesvirus 8 infection and death from Kaposi's sarcoma
Female/20	Biliary atresia	LDLT (left lateral segmentectomy)	Postoperative recipient liver biopsy	35	Alive and stable
Female/24	Biliary atresia	LDLT (left lateral segmentectomy)	Postreperfusion liver biopsy	31	Death from lymphoma
Male/11	Biliary atresia	LDLT (left lateral segmentectomy)	Perioperative donor biopsy	29	Alive and stable
Female/28	Hepatoblastoma	DDT (split liver transplantation)	Liver explant (hepatectomy for retransplantation)	Graft loss	Retransplantation due to primary nonfunction of the infected organ

Anexo 2 – *Quadro resumo dos recetores de enxertos infectados em Vincenzi R, Neto J, Fonseca E et al. Schistosoma mansoni infection in the liver graft: The impact on donor and recipient outcomes after transplantation. Liver Transplantation. 2011;17(11):1299-1303.*

Recipient	Recipient Diagnosis	Donor Disease	Follow-up	Outcomes
64 F	PSC/CC	Amyloidosis (TTR; unknown)	88 weeks	Stable
32 M	ETOH	Amyloidosis (TTR; unknown)	66 weeks	Hepatic artery thrombosis and arteritis requiring re-LT at 8 days after LT Stable at 65 weeks after the second LT
71 M	HCV/HCC	Amyloidosis (TTR; Ala97Ser)	229 weeks	Hepatic artery stenosis requiring re-LT at 18 weeks after LT Recurrent HCV/HCC at 211 weeks after the second LT
39 F	Choledochal cyst/CC	Amyloidosis (TTR; Ile73Val)	18 weeks	Portal vein thrombosis and metastatic CC at 18 weeks after LT
54 M	ETOH/HCC	Amyloidosis (TTR; Ala97Ser)	53 weeks	Died from recurrent HCC at 53 weeks after LT
54 M	Cryptogenic	Amyloidosis (Unknown)*	88 weeks	Stable
40 M	HCV/ETOH	Schistosomiasis	35 weeks	Stable; treated with praziquantel
49 M	HCV	Schistosomiasis	20 weeks	Stable; treated with praziquantel
48 M	HCV/Chronic rejection	Schistosomiasis	100 weeks	Stage III recurrent HCV infection; treated with praziquantel
29 M	Cryptogenic/A1AT (MZ)	Hemosiderosis (HII = 2.3)	36 weeks	Stable with persistent iron overload and mild hepatitis
47 M	HCV	Hemosiderosis (HII = 2.9) Homozygous C282Y	208 weeks	Multiple phlebotomies starting at 116 weeks after LT Stage IV recurrent HCV infection at 208 weeks after LT
40 M	PSC	A1AT (MS)	251 weeks	Stable
46 M	HCV	A1AT (MZ)	209 weeks	PAS-diastase resistant globules identified at 203 weeks after LT Stable
53 F	PBC	A1AT (ZZ)	741 weeks	PAS-diastase resistant globules identified at 14-508 weeks after LT Died from non-LT related cause at 741 weeks after LT

Abbreviations: F, female; PSC, primary sclerosing cholangitis; CC, cholangiocarcinoma; TTR, transthyretin; M, male; ETOH, alcohol; HCC, hepatocellular carcinoma; A1AT, α -1 antitrypsin deficiency; HII, hepatic iron index; PAS, periodic acid-Schiff; PBC, primary biliary cirrhosis.

*Amyloid subtyping was negative for AA, AL, TTR, and β -2 microglobulin.

Anexo 3 – Quadro resumo dos recetores de enxertos infetados em Pungpapong S, Krishna M, Abraham S, Keaveny A, Dickson R, Nakhleh R. Clinicopathologic findings and outcomes of liver transplantation using grafts from donors with unrecognized and unusual diseases. *Liver Transplantation*. 2006;12(2):310-315